

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 1994
УДК 618.19-006.04-073.65

*Р.И. Габуня, В.П. Лetyагин, Ю.Б. Богдасаров,
О.П. Ленская, В.М. Иванов, Л.Н. Курдюкова*

ТЕРМОГРАФИЯ С УГЛЕВОДНОЙ НАГРУЗКОЙ КАК СКРИНИНГ-ТЕСТ В ОБСЛЕДОВАНИИ ЖЕНЩИН С ФАКТОРОМ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее частых злокачественных опухолей у женщин. В настоящее время наиболее эффективным методом раннего выявления РМЖ считается маммография. Однако маммографический метод имеет пределы своих возможностей в уточнении диагноза [9]. Одна из таких трудностей — выявление опухолевого узла на фоне резко выраженной мастопатии, когда на маммограмме ткань молочной железы резко уплотнена. Представляет трудности дифференциальная диагностика воспаления молочной железы и рака. Ограничено применение маммографии у молодых женщин в связи с канцерогенным действием малых доз ионизирующего излучения [6, 13].

В связи с этим важное значение имеют методы, которые можно использовать многократно у молодых женщин без опасности канцерогенного воздействия. К таким методам относится термография. Термография является высокочувствительным, нетравматичным и абсолютно безвредным методом исследования. Однако специфичность его низка. Процент ложноположительных результатов составляет от 22 до 27 [4, 7, 12], ложноотрицательных заключений — от 10 до 12,8.

Повышать эффективность термографической диагностики может фармакологическая проба с глюкозной нагрузкой [1, 2]. Известно, что злокачественная опухоль способна поглощать огромное количество введенной в организм глюкозы, расщепляя ее до молочной кислоты.

Поэтому можно было заранее предполагать, что фармакологическая нагрузка глюкозой при термографии должна в случае злокачественной опухоли вызывать дополнительный подъем температуры [5, 10, 11].

Задача настоящей работы заключалась в определении возможностей термографии, дополненной фармакологической нагрузкой глюкозой, в дифференциальной диагностике воспалительных процессов, доброкачественных и злокачественных опухолей молочных желез для выявления групп риска РМЖ.

Материал и методы. Термографические исследования проводились с помощью тепловизора АГА-680 (Швеция). Термоскопия и снимки осуществлялись в трех проекциях: передней и двух косых.

CLINICAL INVESTIGATIONS

*R.I. Gabunia, V.P. Letyagin, Yu.B. Bogdasarov,
O.P. Lenskaya, V.M. Ivanov, L.N. Kurdyukova*

THERMOGRAPHY WITH CARBOHYDRATE LOAD AS A SCREENING TEST FOR BREAST CANCER

Research Institute of Clinical Oncology

Breast cancer (BC) is a most common malignant tumor in women. Mammography is currently considered the most effective method of early detection of BC. However, mammography has certain limitations as for diagnosis accuracy [9]. For example, detection of a tumor against the background of expressed mastopathy with very dense breast tissue is a problem. As well as differential diagnosis of breast inflammation and cancer. The use of mammography is limited in young women because of carcinogenic effect of low dose ionising radiation [6, 13].

Of much importance are therefore methods that can be used without producing carcinogenic effect. Thermography is one of them. Thermography is a highly sensitive, non-traumatic and absolutely safe technique. But its specificity is low. Percentage of false positive results is 22—27 [4, 7, 12], of false negative — 10—12.8.

Pharmacological test with glucose loading is a way to improve diagnostic efficacy of thermography [1, 2]. Malignant tumors are known to be able to absorb a great amount of glucose and to split it to lactic acid. It can be expected therefore that pharmacological load with glucose during thermography must induce a greater temperature rise in a malignant tumor [5, 10, 11].

The purpose of this investigation was to evaluate potentials of thermography supplemented with glucose load in differential diagnosis of benign and malignant tumors and inflammations of the breast for distinguishing groups at risk of BC.

Materials and Methods. The thermography was performed using an AGA-680 (Sweedon) thermovisor. The thermoscopy and films were made in a front and two oblique projections. First we performed thermoscopy and evaluated thermal state of the breasts using decision rule for differential diagnosis of breast tumors [8]. In ambiguous diagnosis we added glucose pharmacological loading according to a technique developed at the Radioisotopic Diagnosis Laboratory of the CRC RAMS [1]. The patients received per os 100.0—150.0 g glucose powder in 200.0 ml water depending upon the patient's weight, her glycemia being normal. The procedure consisted of initial thermography to be followed by glucose administration and rethermographies every 15 minutes for an hour. The thermographic

Таблица 1

Table 1

Изменение интенсивности гипертермии после углеводной нагрузки при раке и доброкачественных заболеваниях молочных желез
Changes in hyperthermia intensity after carbohydrate loading in breast cancer and benign disease

Клинико-морфологический диагноз	Δt исходная	Δt максимальная	Δt прирост
Рак (n=150) Cancer (n=150)	M=1,8 m=0,06 $\Sigma=0,8$	M=2,4 m=0,08 $\Sigma=1,0$	M=0,7 m=0,04 $\Sigma=0,5$
Доброкачественный процесс (n=100) Benign disease (n=100)	M=1,5 m=0,03 $\Sigma=0,3$	M=1,8 m=0,1 $\Sigma=1,0$	M=0,32 m=0,05 $\Sigma=0,5$
Воспалительный процесс (n=10) Inflammation (n=10)	M=2,5 m=0,4 $\Sigma=1,2$	M=2,8 m=0,5 $\Sigma=1,3$	M=0,3 m=0,3 $\Sigma=0,8$
Clinical and morphological diagnosis	Δt initial	Δt maximal	Δt increment

Примечание. М — среднее арифметическое значение, m — ошибка среднего арифметического значения, Σ — дисперсия.

Note. M, mean arithmetical value; m, mean arithmetical error; Σ , dispersion.

Сначала проводилось термоскопическое исследование и оценивалось тепловое состояние молочных желез. При этом использовалось решающее правило дифференциальной диагностики опухолевых заболеваний молочных желез [8]. При сомнительности диагноза проводилась фармакологическая нагрузка глюкозой по методике, разработанной и внедренной в лаборатории радиоизотопной диагностики ОНЦ РАМН [1]. Она заключалась в приеме per os 100,0—150,0 г порошка глюкозы в 200 мл воды в зависимости от массы тела пациентки при нормогликемии у нее. Проводились исходная термография, прием глюкозы, затем повторные термографирования через каждые 15 мин в течение часа. Термографическая информация записывалась на магнитную ленту с помощью системы OSCAR для последующей количественной обработки.

Всего было обследовано термографическим методом с углеводной нагрузкой 260 женщин в возрасте от 19 до 75 лет, из них у 150 был диагностирован рак, у 100 — доброкачественное заболевание молочных желез, у 10 — воспалительный процесс.

Данные термографических исследований были статистически обработаны. Использовался непараметрический критерий Вилкоксона—Манна—Уитни при уровне достоверности $p=0,05$.

Результаты и обсуждение. Средняя величина исходной температурной асимметрии между аномальным участком гипертермии и симметричным здоровым участком у больных РМЖ составила 1,8°C. Интенсивность ответной калоригенной реакции на углеводную нагрузку была различной при злокачественном, доброкачественном и воспалительном процессах. Так, у больных РМЖ температурная асимметрия между подозрительным участком пораженной молочной железы и симметричным здоровым участком противоположной железы после углеводной нагрузки увеличивалась в среднем на 0,7°C, при доброкачественном процессе — на 0,32°C, при воспалительном — на 0,3°C (табл. 1).

Цифры, характеризующие степень прироста температуры после углеводной нагрузки при доброкачествен-

information was recorded on magnetic tape using an OSCAR system to be further evaluated quantitatively.

The thermography with carbohydrate load was performed in 260 women of age ranging from 19 to 75 years. The resulting diagnoses were 150 BC, 100 benign breast tumors and 10 inflammations.

The statistical analysis of the thermographic results was performed by the non-parametric Wilcoxon—Mann—Witney's test at a level of significance $p=0.05$.

Results and Discussion. The mean temperature asymmetry between abnormal hyperthermal and symmetrical normal regions in BC patients was 1.8°C. The calorigenic response to the glucose load was different in intensity in malignant, benign and inflammatory lesions. After administration of glucose the increase in the temperature asymmetry between the suspicious region of the affected breast and the symmetrical region of the opposite breast was 0.7°C in BC, 0.32°C in benign tumors and 0.3°C in inflammation (table 1). The temperature rise due to the carbohydrate load in benign tumors and inflammations was lower than in BC.

Thus, our findings suggest that the temperature rise in a suspicious breast region after glucose load of 0.32—0.7°C may be criterion for inclusion of the patients in BC risk group for thorough examination and surveillance.

The breast examinations were complex, and besides thermography, included mammography. Each of the methods gives information of its own. Mammography reveals and characterizes tumor structure and size, while thermography evaluates neoplasms as for biological, functional activity. As the proposed method is non-invasive and safe repeated examinations of patients at risk of BC may be carried out.

Table 2 compares usual thermography, thermography with carbohydrate load and mammography by informative value. Thermography with carbohydrate load is superior to standard thermography in sensitivity and specificity. While mammography is the best in all the parameters. The sensitivity, specificity and accuracy of BC diagnosis by thermography with carbohydrate load are higher than by usual thermography but lower than by

Таблица 2

Table 2

Информативность термографии и маммографии в диагностике РМЖ (в процентах)
Informative value of thermography and mammography in BC diagnosis (%)

Признак	Термография		Результаты маммографии
	без углеводной нагрузки	с углеводной нагрузкой	
Чувствительность Sensitivity	82,9	85,2	96,0
Специфичность Specificity	70,0	74,3	78,8
Точность Accuracy	78,2	80,0	88,4
Characteristic	without carbohydrate load	with carbohydrate load	Mammography
	Thermography		

венных заболеваниях и воспалительных процессах молочных желез, были ниже, чем при РМЖ.

Таким образом, по нашим данным, повышение температуры в подозрительном участке молочной железы после углеводной нагрузки от 0,32 до 0,7°C свидетельствует о необходимости включения этих обследованных женщин в группу риска для проведения дополнительных исследований и динамического наблюдения.

Исследования молочных желез были комплексными и включали наряду с термографией и маммографическое исследование. Каждый из этих диагностических методов вносил свою информацию. Если маммографический метод исследования позволяет выявить и характеризовать структуру, размеры опухоли, то термография характеризует биологическую, функциональную активность новообразований. Неинвазивность и безвредность метода позволяют проводить многократные динамические наблюдения за больными, входящими в группу риска РМЖ.

В табл. 2 показана информативность термографии обычной, термографии с углеводной нагрузкой и маммографии. Показатели чувствительности, специфичности выше у термографии с углеводной нагрузкой, чем при обычной термографии. Маммография дала по всем этим показателям более высокий процент диагностики.

Из табл. 2 видно, что чувствительность, специфичность и точность термографического диагноза РМЖ выше с углеводной нагрузкой, но ниже, чем при маммографии.

Необходимо заметить, что несмотря на то, что маммографическое исследование по информативности стоит выше, чем термографическое, оба эти метода должны применяться комплексно.

Обсуждая вопрос о роли термографии при массовых профилактических осмотрах, мы придерживаемся мнения о целесообразности использования термографии в сочетании с клиническим обследованием и маммографией, особенно при отсутствии клинических проявлений.

Для проведения профилактических осмотров женщин ОНЦ РАМН совместно с Московским институтом электроники и автоматики разработал программу автоматизированного анализа тепловых изображений молочных желез [3].

Статистическая оценка диагностической эффективности метода показала, что достоверность распознавания групп, принадлежащих к классам "подозрение на рак" и "рак", составляет 97,5%, а к классам "норма" и "доброкачественное образование" — 74%.

Выводы

1. Термографический метод целесообразно использовать в комплексе с другими методами (маммография) при обследовании женщин с подозрением на опухолевое заболевание молочных желез.

2. Для повышения информативности термография в сомнительных случаях должна проводиться с углеводной нагрузкой.

3. В тех случаях, когда данные маммографии, термографии с углеводной нагрузкой и пункции не дают

маммография. It should be noted, however, that though mammography is superior to thermography in informative value, the two techniques should be used together.

As concerns thermography in preventive examinations we think it reasonable to use thermography in combination with clinical examination and mammography, particularly in cases without clinical symptoms.

The CRC RAMS and the Moscow Institute of Electronics and Automatization have developed a program for computerized analysis of breast thermal images [3].

The statistical evaluation of the method's diagnostic validity showed that the accuracy of distinguishing cases belonging to "cancer suspects" and "cancer" classes was 97.5%, and to "normal" and "benign neoplasm" classes — 74%.

Conclusions

1. It is reasonable to use thermography in complex with other methods (mammography) in examination of women suspected of breast tumors.

2. Thermography in equivocal cases should be performed with carbohydrate load in order to improve its informative value.

3. If data of mammography with carbohydrate load and needle aspiration are not sufficient to diagnose BC, thermography should be repeated every 6—12 months.

4. Thermography is the most effective in distinguishing groups at risk during preventive surveys using programs of computer-based analysis of breast thermal images.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абушахманова А.Х., Ленская О.П., Богдасаров Ю.Б., Наркевич Б.Я. Способ диагностики опухолей молочной железы. А.с. 1328952 СССР.
2. Великолоуэ А.И. Роль термографического метода исследования в диагностике предопухолевых и опухолевых заболеваний молочной железы: Дис. ...канд. мед. наук. — Архангельск, 1976.
3. Габуня Р.И., Анциферов С.С., Ленская О.П. и др. // Симпозиум по применению математических методов и ЭВМ в медико-биологических исследованиях, 4-й: Тез. докл. — М., 1985. — С. 215а.
4. Гершанович М.А. Тепловидение в онкологии. — М., 1981. — С. 66—70; 89—94.
5. Горожанская Э.Г., Шапоп В.С. // Докл. АН СССР. — 1964. — Т. 156. — С. 947—950.
6. Зальцман И.Н., Новикова Л.В. // Вест. рентгенол. — 1981. — № 4. — С. 76.
7. Ленская О.П., Глазкова Т.Г., Габуня Р.И., Богдасаров Ю.Б. // Мед. радиол. — 1981. — № 2. — С. 24—28.
8. Линденбратен Л.Д. // Там же. — 1974. — № 2. — С. 3—10.
9. Сергеев С.И., Власов П.А., Островская И.М. Комплексная диагностика рака молочной железы. — М., 1976.
10. Шапоп В.С. // Вестн. АМН СССР. — 1965. — № 4. — С. 23—26.

основания поставить диагноз РМЖ, необходимо осуществлять термографический контроль через каждые 6—12 мес.

4. Наиболее эффективно термографический метод может применяться для формирования групп риска при массовых профилактических обследованиях женщин с использованием программы автоматизированного анализа тепловых изображений молочных желез.

© Коллектив авторов, 1994
УДК 618.19-006.6-037

Т.Г. Николаева, Я.В. Добрынин, Б.Н. Басов,
Б.Ш. Чиквашвили, И.К. Воротников, В.П. Летагин

ПРОТОЧНАЯ ДНК-ЦИТОМЕТРИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей.
НИИ клинической онкологии

В последние годы отмечена взаимосвязь между популяционной структурой и уровнем прогрессии опухолей. Содержание в опухолевых клетках ДНК (плоидность), величина фракции пролиферирующих опухолевых клеток и наличие дополнительных субпопуляций клеток, выявляемых методом проточной ДНК-цитометрии, могут коррелировать с темпом роста, инвазивностью и способностью опухолей к метастазированию. Совокупность указанных факторов наряду с чувствительностью к проводимому лекарственному или лучевому лечению существенно влияет на общую продолжительность жизни онкологических больных. Такие наблюдения были сделаны в случаях с разными нозологическими формами новообразований человека. Велик интерес к использованию метода ДНК-цитометрии для прогнозирования течения опухолевого процесса, чувствительности к проводимому специфическому лечению и продолжительности жизни онкологических больных [2, 3—7, 9, 21].

Задача настоящего исследования — изучить методом проточной ДНК-цитометрии плоидность, популяционную структуру и, где это возможно, величину фракции пролиферирующих клеток в первичных опухолях молочной железы (ОМЖ) и их метастазах, проанализировать взаимосвязь указанных показателей с клиническими факторами прогноза (стадия заболевания, срок возврата заболевания, продолжительность жизни и др.) с целью прогнозирования течения опухолевого процесса у оперированных больных с ОМЖ.

Материалы и методы. Исследовано 280 случаев новообразований молочной железы (среди них 10 фиброаденом). Стадии заболевания классифицировали по системе TNM (UISS). Больные с I, II и частично III стадией получали химио- или лучевую терапию, после чего были оперированы. Операционный материал (ткань опухоли и нормальной молочной железы) исследовали ДНК-цитометрически. В 32 случаях был исследован материал трепанобиопсий, полученный до начала предоперационного лечения. В 14 случаях изучены первичная опухоль и метастазы в лимфоузлы. Срок после-

11. Шаном В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. — М., 1975. — С. 117—119.
12. Carenza L., De Felice C., Figliani M. et al. // Minerva ginec. — 1984. — Vol. 36, № 11. — P. 719—725.
13. Gulliton B.J. // Science. — 1977. — Vol. 196, № 4292. — P. 583—855; 857.

Поступила 13.07.93 / Submitted 13.07.93

T.G. Nikolaeva, Ya.V. Dobrynin, B.N. Basov,
B.Sh. Chikvashvili, I.K. Vorotnikov, V.P. Letyagin

FLOW DNA CYTOMETRY IN PROGNOSIS OF BREAST CANCER COURSE

Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of
Tumors, Research Institute of Clinical Oncology

The composition of tumor cell population has recently been found to be in relation to tumor progression. DNA content in tumor cells (ploidy), fraction of proliferative tumor cells and presence of additional cell populations, as revealed by flow DNA cytometry, may correlate with rate of growth, tumor invasive and metastatic potential. These factors together with tumor response to chemo- or radiotherapy are of significance for life time of cancer patients. These findings have been made on observation of various nosological forms of human tumors. There is a great interest to DNA cytometry in prognosis of tumor disease progression, response to specific treatment and cancer patients' life time [2, 3—7, 9, 21].

The purpose of this investigation was DNA cytometric study of ploidy, populational composition and, where possible, fraction of proliferative cells in primary breast tumors (BT) and their metastases, as well as analysis of relationship between the parameters mentioned above with clinical prognostic factors (disease stage, recurrence onset, life time, etc.) aimed at prognosis of tumor disease course in BT patients undergoing surgery.

Materials and Methods. The study was performed in 280 cases with BT (inclusive of 10 fibrous adenomas). The disease was staged according to the TNM (UISS) system. Patients with stage I, II and partially with stage III disease received chemo- or radiotherapy to be followed by surgery. The surgical specimens (tumor and normal breast tissue) were studied by DNA cytometry. The material to be studied was 32 trepanobiopsic specimens obtained before preoperative treatment and 14 specimens of primary tumors and lymph node metastases. The postoperative follow-up time was 7 years. The patients' survival was calculated by the life table technique.

Flow DNA Cytometry. Tumor tissue specimens were stored at — 20°C. Nuclear suspension was washed with PM-16 buffer and stained with ethidium bromide — mitramycin (1:1) mixture. Nuclear DNA content was measured with an ICP-22 (Phywe, FRG) cytofluorimeter. Lymphocytes of normal donors were used as standard. Numerical data obtained by cytometry were analyzed in accordance with specially